

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-294537

(43)Date of publication of application : 23.10.2001

(51)Int.CI.

A61K 45/06  
 A61K 31/22  
 A61K 31/351  
 A61K 31/40  
 A61K 31/4045  
 A61K 31/427  
 A61K 31/4418  
 A61K 45/00  
 A61P 29/00  
 A61P 43/00  
 // C07D207/34  
 C07D213/55  
 C07D417/12

(21)Application number : 2001-033804

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 09.02.2001

(72)Inventor : SUGIYAMA YASUO  
ODAKA HIROYUKI  
NARUO KENICHI

(30)Priority

Priority number : 2000038265 Priority date : 10.02.2000 Priority country : JP

## (54) COMBINED MEDICINE

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a TNF- $\alpha$  inhibitor which comprises an insulin resistance-improving medicine and an HMG-Co A reductase inhibitor and is useful as a medicine for preventing and treating TNF- $\alpha$ -related diseases such as inflammatory diseases.

**SOLUTION:** This TNF- $\alpha$  inhibitor comprising an insulin resistance-improving medicine and an HMG-Co A reductase inhibitor.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

AVAILABLE COPY

**BEST AVAILABLE COPY****\* NOTICES \***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

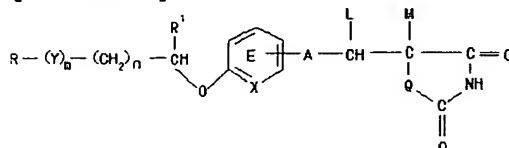
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

**CLAIMS****[Claim(s)]**

[Claim 1] The TNF-alpha inhibitor which comes to combine insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor.

[Claim 2] Insulin resistance improvement medicine is a formula [I].

[Formula 1]



Hydrocarbon-group or heterocycle radical;Y by which R may be permuted among [type, respectively -CO-, -CH(OH)- or -NR3- (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted —) radicalm shown — as for CH or N;A, an oxygen atom or sulfur atom;R1 show [ 0 or 1;n ] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2;X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical;Q of a joint hand or carbon numbers 1-7. Ring E may have further 1-4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively. ] \*\* according to claim 1 which is the compound come out of and expressed, or its salt.

[Claim 3] \*\* according to claim 2 whose compound expressed with a formula [I] is pioglitazone.

[Claim 4] \*\* according to claim 2 whose compound expressed with a formula [I] is ROSHIGURITAZON.

[Claim 5] \*\* according to claim 1 whose HMG-CoA reductase inhibitor is a SUTACHIN system compound.

[Claim 6] \*\* according to claim 1 whose HMG-CoA reductase inhibitor is auction bus TACHIN, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atrovastatin, fluvastatin, ITABASUTACHIN, ZD-4522, or a salt of those.

[Claim 7] \*\* according to claim 1 whose HMG-CoA reductase inhibitor is atrovastatin or its salt.

[Claim 8] \*\* according to claim 1 which comes to combine pioglitazone or its salt, auction bus TACHIN, or its salt.

[Claim 9] \*\* according to claim 1 which comes to combine pioglitazone or its salt, pravastatin, or its salt.

[Claim 10] \*\* according to claim 1 which comes to combine pioglitazone or its salt, atrovastatin, or its salt.

[Claim 11] \*\* according to claim 1 which comes to combine ROSHIGURITAZON, the salt and auction bus TACHIN, or its salt.

[Claim 12] \*\* according to claim 1 which comes to combine ROSHIGURITAZON or its salt, pravastatin, or its salt.

[Claim 13] \*\* according to claim 1 which comes to combine ROSHIGURITAZON or its salt, atrovastatin, or its salt.

[Claim 14] \*\* according to claim 1 which is prevention /therapy agent of an inflammatory disease.

[Claim 15] \*\* according to claim 14 whose inflammatory disease is rheumatoid arthritis.

[Claim 16] \*\* according to claim 14 whose inflammatory disease is inflammatory bowel disease.

[Claim 17] The therapy approach of the inflammatory disease characterized by medicating mammalian with the insulin resistance improvement medicine and the HMG-CoA reductase inhibitor of an effective dose.

[Claim 18] The activity of the insulin resistance improvement medicine for the inflammatory disease therapy agent manufacture used combining a HMG-CoA reductase inhibitor.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

## [0001]

[Field of the Invention] This invention relates to a TNF-alpha inhibitor useful as prevention / therapy agents, such as the disease in which it comes to combine insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor, and TNF-alpha participates, for example, an inflammatory disease etc.

## [0002]

[Description of the Prior Art] It is thought that TNF(tumor necrosis factor)-alpha has achieved the important role in various diseases. For example, in the rheumatoid arthritis which is an inflammatory disease, production of TNF-alpha rises and it is thought that this brings about destruction of a joint organization. The following reports are made about the combination of insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor.

1) Use with one sort of the HMGCoA reductase inhibition nature matter for prevention of arteriosclerosis and/or xanthoma and/or a therapy or two sorts or more, and one sort of the insulin resistance improvement matter or two sorts or more is indicated by JP,9-71540,A (EP-A -753298).

2) The physic of an insulin susceptibility enhancement agent, alpha-glucosidase inhibitor and an aldose reductase inhibitor, biguanide, a SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, an LDL catabolism accelerator, and angiotensin conversion enzyme inhibitor which comes to combine a kind at least is indicated by JP,9-67271,A (EP-A -749751).

However, and it is not suggested. [ neither of the above-mentioned reference ] [ depressor effect / TNF-alpha ]

## [0003]

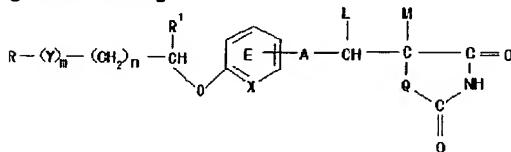
[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is anxious for development of the TNF-alpha inhibitor which has the property which was fully excellent as physic -- prevention and curative effects, such as the disease in which TNF-alpha participates, for example, an inflammatory disease etc., are excellent, and a side effect is not seen.

## [0004]

[Means for Solving the Problem] This invention is a TNF-alpha inhibitor which comes to combine (1) insulin-resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor;:

(2) Insulin resistance improvement medicine is a formula [I].

## [Formula 2]



Hydrocarbon-group or heterocycle radical;Y by which R may be permuted among [type, respectively -CO-, - CH (OH)- or -NR3 - (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.) radical;m shown -- as for CH or N;A, an oxygen atom or sulfur atom;R1 show [ 0 or 1;n ] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2;X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical;Q of a joint hand or carbon numbers 1-7. Ring E may have further 1-4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively. ] \*\* of the aforementioned (1) publication which is the compound come out of and expressed, or its salt;

(3) \*\* of the aforementioned (2) publication whose compound expressed with a formula [I] is pioglitazone;  
 (4) \*\* of the aforementioned (2) publication whose compound expressed with a formula [I] is ROSHIGURITAZON;  
 (5) \*\* of the aforementioned (1) publication whose HMG-CoA reductase inhibitor is a SUTACHIN system compound;

(6) \*\* of the aforementioned (1) publication whose HMG-CoA reductase inhibitor is auction bus TACHIN, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atrovastatin, fluvastatin, ITABASUTACHIN, ZD-4522, or a salt of those;

(7) \*\* of the aforementioned (1) publication whose HMG-CoA reductase inhibitor is atrovastatin or its salt;

(8) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine pioglitazone or its salt, auction bus TACHIN,

# BEST AVAILABLE COPY

or its salt;

(9) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine pioglitazone or its salt, pravastatin, or its salt;

(10) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine pioglitazone or its salt, atrovastatin, or its salt;

(11) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine ROSHIGURITAZON, the salt and auction bus TACHIN, or its salt;

(12) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine ROSHIGURITAZON or its salt, pravastatin, or its salt;

(13) \*\* of the aforementioned (1) publication which comes to combine ROSHIGURITAZON or its salt, atrovastatin, or its salt;

(14) \*\* of the aforementioned (1) publication which is prevention / therapy agent of an inflammatory disease;

(15) \*\* of the aforementioned (14) publication whose inflammatory disease is rheumatoid arthritis;

(16) \*\* of the aforementioned (14) publication whose inflammatory disease is inflammatory bowel disease;

(17) The therapy approach of the inflammatory disease characterized by medicating mammalian with the insulin resistance improvement medicine and the HMG-CoA reductase inhibitor of an effective dose;

(18) It is related with use [ of the insulin resistance improvement medicine for the inflammatory disease therapy agent manufacture used combining a HMG-CoA reductase inhibitor ]; etc.

[0005] The insulin resistance improvement medicine used for this invention returns the insulin receptor function in which the failure is received, it is the drugs which improve the resistance of an insulin and the compound which has thiazolidinedione or an oxazolidinedione frame, for example, the compound expressed with the formula [I] preferably described above, or its salt is mentioned as the example.

[0006] As a hydrocarbon group in the hydrocarbon group which is shown by R and which may be permuted, an aliphatic hydrocarbon radical, an alicycle group hydrocarbon group, an alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, an aroma aliphatic hydrocarbon radical, and an aromatic hydrocarbon radical are mentioned among a formula [I]. The carbon numbers in these hydrocarbon groups are 1-14 preferably. As an aliphatic hydrocarbon radical, the aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1-8 is desirable. As this aliphatic hydrocarbon radical, for example Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, Butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl, Isopentyl, neopentyl one, t.-pentyl, hexyl, iso hexyl, the saturated-aliphatic-hydrocarbon radical (an example --) of the carbon numbers 1-8, such as heptyl and octyl 1-propenyl:, for example, vinyl, such as an alkyl group, 2-propenyl, 1-but enyl, 2-but enyl, 3-but enyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-but enyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 2, 4-hexa dienyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-OKUTENIRU, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-cutting-pliers nil, 2-cutting-pliers nil, 3-cutting-pliers nil, 4-cutting-pliers nil, 1-hexynil, The partial saturation aliphatic hydrocarbon radicals (an example, an alkenyl radical, an alkadienyl radical, an alkynyl group, ARUKA G nil radical, etc.) of the carbon numbers 2-8, such as 3-hexynil, 2, 4-hexa G nil, 5-hexynil, 1-heptynyl, and 1-OKUCHINIRU, are mentioned. As an alicycle group hydrocarbon group, the alicycle group hydrocarbon group of carbon numbers 3-7 is desirable. As this alicycle group hydrocarbon group, for example Cyclo propyl, cyclo butyl, the saturation alicycle group hydrocarbon group (an example --) of the carbon numbers 3-7, such as cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one 1-cyclo pentenyl, such as a cycloalkyl radical, 2-cyclo pentenyl, 3-cyclo pentenyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, Partial saturation alicycle group hydrocarbon groups (an example, a cyclo alkenyl radical, cyclo alkadienyl radical, etc.) of carbon numbers 5-7, such as 3-cyclohexenyl, 1-cycloheptenyl, 2-cycloheptenyl, 3-cycloheptenyl, 2, and 4-cyclo hepta-dienyl, are mentioned.

[0007] As an alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, the things (an example, a cycloalkyl-alkyl group, cyclo alkenyl-alkyl group, etc.) which the above-mentioned alicycle group hydrocarbon group and the aliphatic hydrocarbon radical combined are mentioned, and the alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 4-9 is desirable especially. As this alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, cyclopropyl methyl, cyclo propylethyl, cyclo butyl methyl, cyclopentyl methyl, 2-cyclo pentenyl methyl, 3-cyclo pentenyl methyl, cyclohexyl methyl, 2-cyclohexenyl methyl, 3-cyclohexenyl methyl, cyclohexyl ethyl, cyclohexyl propyl, cycloheptyl methyl, cycloheptyl ethyl, etc. are mentioned, for example. As an aroma aliphatic hydrocarbon radical, the aroma aliphatic hydrocarbon radicals (an example, aralkyl radical, etc.) of carbon numbers 7-13 are desirable. As this aroma aliphatic hydrocarbon radical, naphthyl alkyls of carbon numbers 11-13, such as phenyl alkyls of carbon numbers 7-9, such as benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, and 1-phenylpropyl, alpha-naphthyl methyl, alpha-naphthyl ethyl, beta-naphthyl methyl, and beta-naphthyl ethyl, etc. are mentioned, for example. As an aromatic hydrocarbon radical, the aromatic hydrocarbon radicals (an example, aryl group, etc.) of carbon numbers 6-14 are desirable. As this aromatic hydrocarbon radical, phenyl, naphthyl (alpha-naphthyl, beta-naphthyl), etc. are mentioned, for example.

[0008] As a heterocycle radical in the heterocycle radical which is shown by R and which may be permuted, 1 thru/or the heterocycle radical of 5 - 7 member contained four pieces, or a condensed-ring radical is mentioned among a formula [I] in the hetero atom chosen from an oxygen atom, a sulfur atom, and a nitrogen atom as

# REST AVAILABLE COPY

annular atoms in addition to a carbon atom. As the condensed ring, the condensed ring with five membered-rings containing the heterocycle of such 5 – 7 member, six membered-rings containing 1 thru/or two nitrogen atoms, the benzene ring, or one sulfur atom is mentioned, for example. As an example of a heterocycle radical, for example 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 3-pilus DAJINIRU, 4-pilus DAJINIRU, 2-pyrazinyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, iso thiazolyl, iso oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1 and 2, 4-OKISA diazole-5-IRU, 1, 2, 4-triazole-3-IRU, 1 and 2, 3-triazole-4-IRU, Tetrazole-5-IRU, benzimidazole-2-IRU, Indore-3-IRU, 1H-indazole-3-IRU, 1H-[2 and 3-pyrrolo b] pyrazine-2-IRU, 1H-[2 and 3-pyrrolo b] pyridine-6-IRU, 1H-[4 and 5-imidazo b] pyridine-2-IRU, 1H-[4 and 5-imidazo c] pyridine-2-IRU, 1H-[4 and 5-imidazo b] pyrazine-2-IRU, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl, etc. are mentioned. This heterocycle radical is pyridyl, oxazolyl, or a thiazolyl radical preferably.

[0009] The hydrocarbon group and heterocycle radical which are shown by R may have 1–3 substituents preferably in 1–5 locations of respectively replaceable arbitration among the formula [I]. As this substituent, an aliphatic hydrocarbon radical, an alicyclic hydrocarbon radical, an aryl group, an aromatic heterocycle radical, a non-aromatic heterocyclic group, a halogen atom, a nitro group, the amino group that may be permuted, the acyl group which may be permuted, the hydroxyl which may be permuted, the thiol group which may be permuted, the carboxyl group which may be esterified, an amidino group, a carbamoyl group, a sulfamoyl group, a sulfonic group, a cyano group, an azide radical, and a nitroso group be mentioned, for example

[0010] As an aliphatic hydrocarbon radical, the aliphatic hydrocarbon radical of the shape of the shape of a straight chain of carbon numbers 1–15 and branching, for example, an alkyl group, an alkenyl radical, an alkynyl group, etc. are mentioned. The alkyl group of carbon numbers 1–10, for example, methyl, as a suitable example of an alkyl group Ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t. – butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl one, t.-pentyl, 1-ethyl propyl, hexyl, iso hexyl, 1, and 1-dimethyl butyl, 2, and 2-dimethyl butyl, 3, and 3-dimethyl butyl, 2-ethyl butyl, hexyl, pentyl, octyl, nonyl, DESHIRU, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyl radical, the alkenyl radical of carbon numbers 2–10, For example, vinyl, an allyl compound, isopropenyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-but enyl, 2-but enyl, 3-but enyl, 2-ethyl-1-but enyl, 3-methyl-2-but enyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkynyl group, the alkynyl group of carbon numbers 2–10, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-cutting-pliers nil, 2-cutting-pliers nil, 3-cutting-pliers nil, 4-cutting-pliers nil, 1-hexynil, 2-hexynil, 3-hexynil, 4-hexynil, 5-hexynil, etc. are mentioned.

[0011] As an alicyclic hydrocarbon radical, the saturation of carbon numbers 3–12 or the alicyclic hydrocarbon radical of partial saturation, for example, a cycloalkyl radical, a cyclo alkenyl radical, a cyclo alkadienyl radical, etc. are mentioned. As a suitable example of a cycloalkyl radical, the cycloalkyl radical of carbon numbers 3–10, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, cyclo octyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, bicyclo [2.2.2] octyl, bicyclo [3.2.1] octyl, bicyclo [3.2.2] nonyl, bicyclo [3.3.1] nonyl, bicyclo [4.2.1] nonyl, bicyclo [4.3.1] DESHIRU, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyl radical, the cyclo alkenyl radical of carbon numbers 3–10, for example, 2-cyclopentene-1-IRU, 3-cyclopentene-1-IRU, 2-cyclohexene-1-IRU, 3-cyclohexene-1-IRU, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkadienyl radical, cyclo alkadienyl radical of carbon numbers 4–10, 2 [ for example, ], 4-cyclopentadiene-1-IRU, 2, 4-cyclohexadiene-1-IRU, 2, and 5-cyclohexadiene-1-IRU etc. is mentioned. As a suitable example of an aryl group, the aryl group of carbon numbers 6–14, for example, phenyl, naphthyl (1-naphthyl, 2-naphthyl), anthryl, phenan tolyl, ASEN AFUCHIRENIRU, etc. are mentioned.

[0012] As a suitable example of an aromatic heterocycle radical, for example A furil, thienyl, pyrrolyl, Oxazolyl, iso oxazolyl, thiazolyl, iso thiazolyl, imidazolyl, Pyrazolyl, 1 and 2, 3-oxadiazolyl, 1 and 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, furazanyl, 1 and 2, 3-thiadiazolyl, 1, 2, 4-thiadiazolyl, 1 and 3, 4-thiadiazolyl, 1 and 2, 3-thoria ZORIRU, 1, 2, 4-thoria ZORIRU, tetra-ZORIRU, pyridyl, pilus DAJINIRU, Aromatic series monocycle type heterocycle radical; for example, benzofuranyl, such as pyrimidinyl, pyrazinyl one, and thoriadinyl, Iso benzofuranyl, benzo[b] thienyl, the indolyl, the iso indolyl, 1H-indazolyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, 1, 2-BENZO iso oxazolyl, Benzothiazolyl, 1, 2-BENZO iso thiazolyl, 1H-benzothoria ZORIRU, Quinolyl, iso quinolyl, SHINNORINIRU, chnae-cortex ZORINIRU, kino KISARINIRU, Phthalazinyl, naphthyridinyl, Puri Nils, PUTERIJINIRU, carbazolyl, alpha-cull BORINIRU, beta-cull BORINIRU, gamma-cull BORINIRU, acridinyl, Phenoxazinyl, phenothiazinyl, FENAJINIRU, FENOKISA tsi nil, CHIANTORENIRU, FENATORIJINIRU, FENA trolley nil, in DORIJINIRU, [1 and 2-pyrrolo b] pilus DAJINIRU, pyrazolo [1 and 5-a] pyridyl, Imidazo [1 and 2-a] pyridyl, imidazo [1 and 5-a] pyridyl, Aromatic series condensation heterocycle radicals, such as [1 and 2-imidazo b] pilus DAJINIRU, imidazo [1 and 2-a] pyrimidinyl, 1 and 2, 4-triazolo [4 and 3-a] pyridyl, 1 and 2, and 4-[4 and 3-triazolo b] pilus DAJINIRU, etc. are mentioned.

[0013] As a suitable example of a non-aromatic heterocyclic group, oxy-RANIRU, azetidinyl, OKISETANIRU, CHIETANIRU, pyrrolidinyl, a tetrahydro furil, Thiola Nils, piperidyl, tetrahydropyranyl, mol HORINIRU, thio mol HORINIRU, piperazinyl one, pyrrolidino, piperidino, morpholino, thio morpholino, etc. are mentioned, for example. A

# BEST AVAILABLE COPY

fluorine, chlorine, a bromine, and iodine are mentioned as an example of a halogen atom. In the amino group which may be permuted, N-mono-permutation amino-group and N, and N-JI permutation amino group is mentioned as a permuted amino group. As this permutation amino group, the amino groups (an example, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, dibutylamino, diaryl amino, cyclohexylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino, nicotinoylamino, etc.) which have C1-10 alkyl group, a C2-10 alkenyl radical, C2-10 alkynyl group, an aromatic series radical, a heterocycle radical, or C1-10 acyl group as one piece or a two-piece substituent are mentioned, for example.

[0014] As an acyl group in the acyl group which may be permuted, the acyl group of carbon numbers 1-13, for example, the alkanoyl radical of carbon numbers 1-10, the ARUKE noil radical of carbon numbers 3-10, the cyclo alkanoyl radical of carbon numbers 4-10, the cyclo ARUKE noil radical of carbon numbers 4-10, the aromatic series carbonyl group of carbon numbers 6-12, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the alkanoyl radical of carbon numbers 1-10, the formyl, acetyl, a propionyl, the butyryl, isobutyryl, valeryl, iso valeryl, pivaloyl, hexa noil, hepta-noil, octanoyl, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the ARUKE noil radical of carbon numbers 3-10, acryloyl, methacryloyl one, KUROTO noil, iso KUROTO noil, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the cyclo alkanoyl radical of carbon numbers 4-10, cyclobutane carbonyl, cyclopentane carbonyl, cyclohexane carbonyl, cycloheptane carbonyl, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the cyclo ARUKE noil radical of carbon numbers 4-10, 2-cyclohexene carbonyl etc. is mentioned, for example. As a suitable example of the aromatic series carbonyl group of carbon numbers 6-12, benzoyl, naphthoyl, nicotinoyl, etc. are mentioned, for example. As a substituent in the permuted acyl group, the alkyl group of carbon numbers 1-3, for example, the alkoxy group of carbon numbers 1-3, halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.), a nitro group, hydroxyl, the amino group, etc. are mentioned, for example.

[0015] In the hydroxyl which may be permuted, an alkoxy group, a cycloalkyloxy radical, an alkenyloxy radical, a cyclo alkenyloxy radical, an aralkyloxy radical, an acyloxy radical, an aryloxy group, etc. are mentioned as permuted hydroxyl, for example. As a suitable example of an alkoxy group, alkoxy group of carbon numbers 1-10, for example, methoxy, and ethoxy \*\* propoxy, isopropoxy, butoxy one, iso butoxy, sec.-butoxy, t.-butoxy, pentyloxy one, isopentyloxy, neopentyl oxy-\*\* hexyloxy, heptyloxy, nonyloxy, etc. are mentioned. As a suitable example of a cycloalkyloxy radical, the cycloalkyloxy radical of carbon numbers 3-10, for example, cyclo butoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyloxy radical, the alkenyloxy radical of carbon numbers 2-10, for example, allyl compound (allyl) oxy-\*\* clo chill oxy-\*\*2-pentenyl oxy-\*\*3-hexyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyloxy radical, the cyclo alkenyloxy radical of carbon numbers 3-10, for example, 2-cyclo pentenyl oxy-\*\*2-cyclo hexyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of an aralkyloxy radical, the aralkyloxy radical (an example, benzyloxy one, phenethyloxy, etc.) of carbon numbers 7-10, for example, one to phenyl-C4 alkyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of an acyloxy radical, the alkanoloxo radicals (an example, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, etc.) of carbon numbers 2-4 etc. are preferably mentioned to the acyloxy radical of carbon numbers 2-13, and a pan. As a suitable example of an aryloxy group, the aryloxy group of carbon numbers 6-14, for example, phenoxy, naphthyloxy one, etc. are mentioned. This aryloxy group may have 1 thru/or two substituents, and halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.) etc. are mentioned as such a substituent, for example. As a permuted aryloxy group, 4-chloro phenoxy etc. is mentioned, for example.

[0016] In the thiol group which may be permuted, an alkylthio group, a cyclo alkylthio group, an alkenyl thio radical, a cyclo alkenyl thio radical, an aralkyl thio radical, an acyl thio radical, an aryl thio radical, etc. are mentioned as a permuted thiol group, for example. As a suitable example of an alkylthio group, the alkylthio group of carbon numbers 1-10, for example, a methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, isobutyl thio, sec.-butyl thio, t.-butyl thio, pentyl thio, isopentyl thio, neopentyl thio, hexyl thio, heptyl thio, nonyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkylthio group, the cyclo alkylthio group of carbon numbers 3-10, for example, cyclo butyl thio, cyclopentyl thio, cyclohexyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyl thio radical, the alkenyl thio radical of carbon numbers 2-10, for example, allyl compound (allyl) thio, clo chill thio, 2-pentenyl thio, 3-hexenyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyl thio radical, the cyclo alkenyl thio radical of carbon numbers 3-10, for example, 2-cyclo pentenyl thio, 2-cyclohexenyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of an aralkyl thio radical, the aralkyl thio radical (an example, benzyl thio, phenethyl thio, etc.) of carbon numbers 7-10, for example, one to phenyl-C4 alkylthios etc., is mentioned. As a suitable example of an acyl thio radical, the alkanoyl thio radicals (an example, acetyl thio, propionyl thio, butyryl thio, isobutyryl thio, etc.) of carbon numbers 2-4 etc. are preferably mentioned to the acyl thio radical of carbon numbers 2-13, and a pan. As a suitable example of an aryl thio radical, the aryl thio radical of carbon numbers 6-14, for example, phenylthio, naphthyl thio, etc. are mentioned. This aryl thio radical may have 1 thru/or two substituents, and halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.) etc. are mentioned as such a substituent, for example. As a permuted aryl thio radical, 4-chloro phenylthio etc. is mentioned, for example.

[0017] As a carboxyl group which may be esterified, an alkoxy carbonyl group, an aralkyloxy carbonyl group, an

# REST AVAILABLE COPY

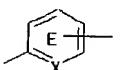
aryloxy carbonyl group, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an alkoxy carbonyl group, the alkoxy carbonyl group of carbon numbers 2–5, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, butoxycarbonyl, etc. are mentioned. As a suitable example of an aralkyloxy carbonyl group, the aralkyloxy carbonyl group of carbon numbers 8–10, for example, benzylloxycarbonyl etc., is mentioned. As a suitable example of an aryloxy carbonyl group, the aryloxy carbonyl group of carbon numbers 7–15, for example, phenoxy carbonyl, p-tolyloxy carbonyl, etc. are mentioned. The substituents in the hydrocarbon group and heterocycle radical which are shown by R are the alkyl group of carbon numbers 1–10, an aromatic heterocycle radical, and an aryl group of carbon numbers 6–14 preferably, and are one to C3 alkyl, a furil, thienyl, phenyl, and naphthyl still more preferably.

[0018] The substituent on the hydrocarbon group shown by R among a formula [I], and a heterocycle radical A substituent suitable further respectively when they are an alicyclic hydrocarbon radical, an aryl group, an aromatic heterocycle radical, or a non-aromatic heterocyclic group One or more pieces, You may have 1–3 pieces preferably. As such a substituent For example, the alkyl group of carbon numbers 1–6, the alkenyl radical of carbon numbers 2–6, the alkynyl group of carbon numbers 2–6, the cycloalkyl radical of carbon numbers 3–7, the aryl group of carbon numbers 6–14, and an aromatic heterocycle radical (an example --) non-aromatic heterocyclic groups (an example --), such as thienyl, a furil, pyridyl, oxazolyl, and thiazolyl A tetrahydro furil, morpholino, thio morpholino, piperidino, pyrrolidino, piperazine, etc.. The aralkyl radical of carbon numbers 7–9, the amino group, an N-Monod C1–4 alkylamino radical, an N and N-G C1–4 alkylamino radical and the acylamino radical (an example --) of carbon numbers 2–8 Amidino groups, such as acetylamino, propionylamino, and benzoylamino, The acyl group of carbon numbers 2–8 (an example, alkanoyl radical of carbon numbers 2–8, etc.), A carbamoyl group, N-Monod C1–4 alkyl carbamoyl group, N, and N-G C1–4 alkyl carbamoyl group, A sulfamoyl group, an N-Monod C1–4 alkyl sulfamoyl group, An N and N-G C1–4 alkyl sulfamoyl group, a carboxyl group, The alkoxy carbonyl group of carbon numbers 2–8, hydroxyl, the alkoxy group of carbon numbers 1–4, The alkenyloxy radical of carbon numbers 2–5, the cycloalkyloxy radical of carbon numbers 3–7, The aralkyloxy radical of carbon numbers 7–9, the aryloxy group of carbon numbers 6–14, A sulphydryl group, the alkylthio group of carbon numbers 1–4, the aralkyl thio radical of carbon numbers 7–9, the aryl thio radical of carbon numbers 6–14, a sulfonic group, a cyano group, an azide radical, a nitro group, a nitroso group, a halogen atom, etc. are mentioned. R is the heterocycle radical which may be permuted preferably among a formula [I]. R is the pyridyl and oxazolyl which may have still more preferably 1 thru/or three substituents chosen from one to C3 alkyl, a furil, thienyl, phenyl, and naphthyl, or a thiazolyl radical.

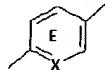
[0019] Among a formula [I], although Y shows  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ , or  $-NR_3-$  (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.),  $-CH(OH)-$  or its  $-NR_3-$  is desirable. In here, the alkyl group of carbon numbers 1–4, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, etc. are mentioned as an alkyl group in the alkyl group which is shown by R3 and which may be permuted. Moreover, as a substituent, a halogen atom (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine), the alkoxy groups (example, methoxy, and ethoxy, propoxy, butoxy one, iso butoxy, sec.-butoxy, t.-butoxy, etc.) of carbon numbers 1–4, hydroxyl, a nitro group, the acyl groups (an example, the formyl, acetyl, propionyl, etc.) of carbon numbers 1–4, etc. are mentioned, for example. Although m shows 0 or 1, it is 0 preferably. Although n shows 0, 1, or 2, it is 0 or 1 preferably. Although X shows CH or N, it is CH preferably.

[0020] A shows a joint hand or the divalent aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1–7 among a formula [I]. Any of the shape of the shape of a straight chain and branching are sufficient as this aliphatic hydrocarbon radical, and any of saturation or partial saturation sufficient as it. As the example, for example The thing of saturation, such as  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH(C_2H_5)-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ , and  $-(CH_2)_7-$ . For example,  $-CH=CH-$ ,  $-C=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)(C_2H_5)$  The thing of partial saturation, such as  $=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ , and  $-CH=CH-CH=CH-CH=CH_2-$ , is mentioned. A is a joint hand or the divalent aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1–4 preferably, and, as for this aliphatic hydrocarbon radical, it is desirable that it is saturation further. A is a joint hand or  $-(CH_2)_2-$  still more preferably. The thing same as an alkyl group shown by R1 as the alkyl group in the above mentioned R3 is used. R1 is a hydrogen atom preferably.

[0021] The inside of a formula [I], a partial structure expression [\*\* 3]



は、好ましくは式

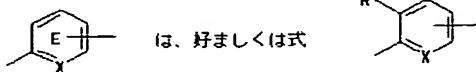


Each notation shows the above and this meaning among [type. ] \*\*\*\*\*. Moreover, Ring E may have further 1 thru/or four substituents in the location of replaceable arbitration. As such a substituent, an alkyl group, the hydroxyl which may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, a nitro group, and the amino group which may be permuted are mentioned. What has each of these [ be / the same as that of what was described as a substituent of the hydrocarbon group shown by the above-mentioned R and a heterocycle

# BEST AVAILABLE COPY

radical / it ] is used.

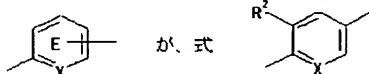
[0022] Ring E, i.e., a partial structure expression, [\*\* 4]



R2 shows among [type a hydrogen atom, an alkyl group, the hydroxyl that may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, a nitro group, or the amino group which may be permuted. ] \*\*\*\*\*. What was described as a substituent of the hydrocarbon group shown by each by the above-mentioned R and a heterocycle radical as the alkyl group shown by R2, the hydroxyl which may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, and an amino group which may be permuted, and the same thing are mentioned. R2 is a hydrogen atom, the hydroxyl which may be permuted, or a halogen atom preferably. R2 is a hydrogen atom or the hydroxyl which may be permuted still more preferably, and is the alkoxy group of a hydrogen atom or carbon numbers 1-4 especially preferably.

[0023] Among a formula [I], although it combines with a hydrogen atom or each other and L and M show a joint hand, they are a hydrogen atom preferably. Here, the (E) object and the (Z) object exist in the compound in which L and M join together mutually and form a joint hand about the double bond of the 5th place of an azo lysine dione ring. Moreover, the optical isomer of (R)-object by the asymmetrical carbon of the 5th place of an azo lysine dione ring and (S)-object exists in the compound which L and M show a hydrogen atom, respectively, and this compound contains the optically active substance and racemic modification of these (R)-object and (S)-object in it.

[0024] For CH;A, a joint hand or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;R1 are [ pyridyl, oxazolyl or thiazolyl radical;m which may have 1 as which R is chosen from C1-3 alkyl, a furil thienyl, phenyl, and naphthyl thru/or three substituents as a desirable example of a compound expressed with a formula [I], for example / 0;n / 0 or 1;X ] the hydrogen atom; ring E, i.e., a partial structure expression, [\*\* 5].



R2 [ and ] -- hydrogen atom or C1-4 alkoxy-group; -- the compound L and whose M are hydrogen atoms is mentioned.

[0025] As a suitable example of a compound expressed with a formula [I] For example, 5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl) Ethoxy] benzyl] -2, 4-thiazolidinedione (generic name: pioglitazone);5-[4-[3, 4-dihydro-6-hydroxy - 2, 5, 7, 8 - tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-IRU) methoxy] phenyl] methyl]-2 and 4-thiazolidinedione () 5-[4-[2-generic name: --- troglitazone; --- (Methyl-2-pilus JINIRU amino) Ethoxy] phenyl] methyl] -2, 4-thiazolidinedione (generic name: ROSHIGURITAZON);5-[3-[4-(5-methyl-2-phenyl-4-thiazolyl methoxy) phenyl] propyl]-2, 4-oxazolidinedione etc. is mentioned.

[0026] A salt with the salt which can be permitted in pharmacology as a salt of the compound expressed with a formula [I], for example, a salt with an inorganic base, a salt with an organic base, a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, basicity, or acidic amino acid etc. is mentioned. As a suitable example of a salt with an inorganic base, a salt with alkaline earth metal, such as alkali metal, such as sodium and a potassium, calcium, and magnesium, and aluminum, ammonium, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an organic base, a salt with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N, and N-dibenzyl ethylenediamine etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an inorganic acid, a salt with a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a nitric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an organic acid, a salt with a formic acid, an acetic acid, trifluoroacetic acid, boletic acid, oxalic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a citric acid, a succinic acid, a malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with a basic amino acid, a salt with an arginine, a lysine, an ornithine, etc. is mentioned, for example, and a salt with an aspartic acid, glutamic acid, etc. is mentioned as a suitable example of a salt with acidic amino acid, for example.

[0027] It is pioglitazone, ROSHIGURITAZON, or those salts preferably, and still more preferably, the compound expressed with a formula [I] or its salt is pioglitazone or its hydrochloride, ROSHIGURITAZON, or its maleate, and is pioglitazone hydrochloride especially preferably.

[0028] The compound expressed with a formula [I], or its salt For example, JP,55-22636,A (EP-A 8203), JP,60-208980,A (EP-A 155845), JP,61-286376,A (EP-A 208420), JP,61-85372,A (EP-A 177353), JP,61-267580,A (EP-A 193256), JP,5-86057,A (WO 92/18501), JP,7-82269,A (EP-A 605228), It can manufacture by the approach according to an approach given in JP,7-101945,A (EP-A 612743), EP-A -643050, and EP-A-710659 grade, or it.

[0029] As an insulin resistance improvement medicine used for this invention Besides having described above Further, for example (\*\*)-4-[2-(5-methyl-2-phenyl oxazole-4-IRU) Ethoxy] benzyl] iso oxazolidine -3, 5-

# BEST AVAILABLE COPY

dione (JTT-501) Or the salt; [ 5-[[3 and 4-dihydro-2-(phenylmethyl)-2H-1-benzopyran-6-IRU] methyl]-2, ] 4-thiazolidinedione () Generic name : Englitzazone or salt (preferably sodium salt); -- 5-[[4-[3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxo-propyl] phenyl] methyl]-2 -- 4-thiazolidinedione (generic name: dull GURITAZON / CP-86325) Or the salt ,5-[2- (Preferably sodium salt) (5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl methyl) benzofuran-5-ylmethyl]-2 and 4-oxazolidinedione (CP-92768) or salt; -- 5-(2-North America Free Trade Agreement RENIRU sulfonyl)-2 and 4-thiazolidinedione () AY-31637 or salt; -- 4-[(2-North America Free Trade Agreement RENIRU methyl)-3H-1, 2 and 3, and 5-OKISA thiadiazole-2-oxide (AY-30711) or salt; -- 5-[[6-(2-fluoro benzyloxy)-2-naphthyl] methyl]-2 and 4-thiazolidinedione () MCC-555 Or salt; (\*\*\*) -[5-[ (2, 4-dioxo thiazolidine-5-IRU) methyl]-2-methoxy-N-[[4-(trifluoromethyl) phenyl] methyl] benzamide (AHG-255) or salt; -- 4-[1- (3, 5, 5, 8, and 8-pentamethyl -5, and 6 and 7 --) 8-tetrahydronaphthalene-2-IRU ethenyl] benzoic acid () LGD1069 Or the salt; 6-[1- 3, 5, 5, 8, and 8-pentamethyl -5, and 6 and 7 -- 8-tetrahydronaphthalene-2-IRU cyclo propyl] nicotinic acid (LG100268) or salt; -- 1 and 4-screw [4-[(3, 5-dioxo - 1, 2, and 4-OKISA diazo lysine-2-IRU) methyl] phenoxy]-2-butene () YM-440 or salt; -- CS-011; DEKIKUSURIPOTAMU ; (dexlipotam) GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901; FK-614; KRP-297; CRE-16336; NN-2344;BM-13-1258;S-15261;KB-R-7785;DN-108;DRF-2725;GW-2570;GW-2433;MXC-3255;L-746449;L-767827;L-783281 etc. are mentioned. The same thing as the salt of the compound expressed with the above mentioned formula [I] as a salt of these compounds is used.

[0030] Insulin resistance improvement medicine is pioglitazone or its hydrochloride, ROSHIGURITAZON, its maleate or (\*\*)-4-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl oxazole-4-IRU) ethoxy] benzyl] iso oxazolidine -3, and 5-dione preferably, and is pioglitazone hydrochloride especially preferably. The insulin resistance improvement medicine used in this invention may mix two or more sorts at a proper rate, and may be used.

[0031] The HMG-CoA reductase inhibitors used for this invention are drugs which check the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase (HMGCoA reductase) which is an enzyme of a cholesterol biosynthesis rate-determining step, for example, a SUTACHIN system compound etc. is mentioned. As the example, auction bus TACHIN, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atrovastatin, fluvastatin, ITABASUTACHIN, ZD-4522, or those salts are mentioned, for example. Here, the same thing as the salt of the compound expressed with the above mentioned formula [I] as a salt is used. HMG-CoA reductase inhibitors are auction bus TACHIN, pravastatin, atrovastatin, or those salts preferably. The HMG-CoA reductase inhibitor used in this invention may mix two or more sorts at a proper rate, and may be used.

[0032] It sets to \*\* of this invention and is combination with 1 pioglitazone or its salt (preferably hydrochloride), auction bus TACHIN, or its salt (preferably sodium salt) as an example of a desirable combination, for example.; 2) Pioglitazone or its salt (preferably hydrochloride), pravastatin, or combination with the salt (preferably sodium salt);

- 3) Combination with pioglitazone or its salt (preferably hydrochloride), atrovastatin, or its salt;
- 4) ROSHIGURITAZON, the salt (preferably maleate) and auction bus TACHIN, or combination with the salt (preferably sodium salt);
- 5) ROSHIGURITAZON or its salt (preferably maleate), pravastatin, or combination with the salt (preferably sodium salt);

6) Combination with ROSHIGURITAZON or its salt (preferably maleate), atrovastatin, or its salt etc. is mentioned.

[0033] In this invention, a TNF-alpha inhibitor means the drugs to which the amount of TNF-alpha production or TNF-alpha activity is reduced in body tissues (an example, skeletal muscle, monocyte, a macrophage, neutrophil leucocyte, fibrocyte, an epithelial cell, astrocytic, etc.).

[0034] TNF-alpha inhibitor of this invention, It is used to mammals (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, a horse, Buta, ape, etc.) as prevention and the therapy agent of the disease (disease induced by TNF-alpha) in which TNF-alpha participates. Here, the disease in which TNF-alpha participates is a disease which the symptoms of develop by existence of TNF-alpha, and is treated through the depressor effect of TNF-alpha. As such a disease, for example The example of inflammatory disease [, a retinopathy, a nephropathy, neuropathy, Diabetic complication, such as a large artery failure; Rheumatoid arthritis, hypertrophic arthritis, Remission; neuralgia; pharyngitis; cystitis; pneumonia; atopic dermatitis of inflammation; swelling after an arthritis; low back pain; ventilation; operation and traumata, such as a rheumatism Mr. myelitis, ventilation nature arthritis, and periostitis; Crohn's disease, inflammatory-bowel-disease [, such as ulcerative colitis, ]; -- meningitis; -- inflammatory eye disease; -- pneumonia and silicosis -- ] and circulatory system diseases (an example --), such as inflammatory lung diseases, such as pulmonary sarcoidosis and pulmonary tuberculosis Angina pectoris, myocardial infarction, congestive heart failure, \*\*\*\*\* disseminated intra-vascular coagulation, etc., Asthma, the allergosis, a chronic obstructive pulmonary disease, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, autoimmune hemolytic anemia, psoriasis, and a neurodegenerative disease (an example and an Alzheimer disease --) central-nerves failures (an example --), such as Parkinson's disease, amyotrophic lateralsclerosis, and acquired immunode-ficiency syndrome encephalopathy Cerebrovascular disease, such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction, a craniocerebral trauma, spine damage, the cerebral edema, toxemias (an example, septicemia, the

septic shock, and the endotoxin shock --), such as multiple sclerosis Addison's disease, such as gram-negative septicemia and toxin shock syndrome, Creutzfeldt-Jakob disease, A viral infectious disease (viral infectious diseases, such as an example, a site MEGARU virus, an influenza virus, and a Herpes virus), the rejection at the time of transplantation, dialysis low blood pressure, osteoporosis, etc. are mentioned.

[0035] \*\* of this invention is obtained by combining the insulin resistance improvement medicine which is an active ingredient, and a HMG-CoA reductase inhibitor. the support by which these active ingredients are permitted separately in [ coincidence ] pharmacology, and the very thing -- well-known means [-- it may be pharmaceutical-preparation-ized by mixing according to], such as the means of common use, for example, a means given in a Japanese pharmacopoeia (for example, the 13th amendment) etc., in a pharmaceutical preparation technical field. As \*\* of this invention, or dosage forms of each of that active ingredient For example, a tablet, a capsule (a software capsule and a microcapsule are included), Oral agent; and injections (an example, a subcutaneous injection agent, an intravenous injection agent, an intramuscular injection agent, intraperitoneal injection agent, etc.), such as powder, a granule, and syrups, Parenteral agents, such as external preparations (an example, pernasal administration pharmaceutical preparation, endermic pharmaceutical preparation, ointment, etc.), suppositories (an example, a rectal suppository, pessary, etc.), a pellet, drops, and sustained release drugs (an example, sustained-release microcapsule, etc.), are mentioned.

[0036] Below, the manufacturing method of an oral agent and a parenteral agent is explained concretely. An oral agent to an active ingredient For example, an excipient (an example, a lactose, white soft sugar, starch, D-mannitol, xylitol, a sorbitol, erythritol, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid, etc.), disintegrator (an example, a calcium carbonate, starch, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, hydroxypropylcellulose, cross carmellose sodium, carboxy-methyl-starch sodium, light anhydrous silicic acid, etc.) and a binder (an example --) Pregelatinized starch, gum arabic, a carboxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, crystalline cellulose, methyl cellulose, white soft sugar, D-mannitol, trehalose, a dextrin, etc. Or it is manufactured by adding and pressing lubricant (an example, talc, magnesium stearate, calcium stearate, a colloidal silica, polyethylene glycol 6000, etc.) etc. Moreover, to an oral agent, bases, such as acids, such as a hydrochloric acid, a phosphoric acid, a malonic acid, a succinic acid, DL-malic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a fumaric acid, and a citric acid, or a sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium citrate, and sodium tartrate, may be added for the purpose of the promotion of the dissolution of an active ingredient.

[0037] furthermore -- a purpose [-izing / masking of the taste, intestines-vitrification, or / gradual-release] -- carrying out -- the very thing -- coating may be performed to an oral agent by the well-known approach. as a coating agent -- for example, an enteric polymer (an example and cellulose acetate phthalate --) The methacrylic acid copolymer L, the methacrylic acid copolymer LD, the methacrylic acid copolymer S Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate, stomach solubility polymers (an example and polyvinyl-acetal diethylamino acetate --), such as carboxy methyl ethyl cellulose water-soluble polymers (an example --), such as Aminoalkylmetaacrylatecopolymer E Water-insoluble nature polymers, such as hydroxypropylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, waxes (an example, ethyl cellulose, Aminoalkylmetaacrylatecopolymer RS, ethyl-acrylate methacrylic acid methyl copolymer, etc.), etc. are used. When performing coating, protection-from-light agents, such as plasticizers, such as a polyethylene glycol, titanium oxide, and an iron sesquioxide, may be used with the above-mentioned coating agent.

[0038] injections -- an active ingredient -- a dispersant (an example, Tween 80 (atlas powder company make --) (Tween)) The U.S., HCO 60 (made in Nikko Chemicals), a polyethylene glycol, a carboxymethyl cellulose, sodium alginate, etc.. A preservative (an example, the methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol, etc.), With isotonizing agents (an example, a sodium chloride, a glycerol, D-sorbitol, D-mannitol, xylitol, grape sugar, fruit sugar, etc.) etc. It is manufactured by dissolving, suspending or emulsifying to aquosity solvents (an example, distilled water, physiological sodium chloride solution, Ringer's solution, etc.) or oily solvents (vegetable oil, such as an example, olive oil, sesame oil, cotton seed oil, and corn oil; propylene glycol, macro gall, tricaprilin, etc.). under the present circumstances, a request -- a solubilizing agent (an example --) Sodium salicylate, sodium acetate, a polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, a sodium carbonate, suspending agents (an example --), such as a sodium citrate Surface active agents, such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and glycetyl monostearate; Polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, Hydrophilic macromolecules, such as carboxymethylcellulose sodium, methyl cellulose, a hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropylcellulose etc., A buffer-ized agent (buffer solutions, such as an example, phosphate, acetate, a carbonate, and citrate etc.), Stabilizers (an example, human serum albumin, etc.), an aponia-ized agent (an example, propylene glycol, lidocaine hydrochloride, benzyl alcohol, etc.), Additives, such as antiseptics (an example, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, a benzalkonium chloride, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, sorbic acid, etc.), may be used.

[0039] External preparations are manufactured by using an active ingredient as a solid state, a half-solid state, or

a liquefied constituent. For example, the constituent of the above-mentioned solid state is manufactured by adding remaining as it is or an excipient, thickeners (an example, a lactose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose, white soft sugar, etc.) (an example, natural gums, a cellulosic, acrylic-acid polymer, etc.), etc., mixing, and making an active ingredient into powder. The liquid constituent of the above is manufactured almost like the case of injections. The constituent of a half-solid state has water or oily gel or a good ointment-like thing.

Moreover, each of these constituents may contain pH regulators (an example, a phosphoric acid, a citric acid, a hydrochloric acid, sodium hydroxide, etc.), antiseptics (an example, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, a benzalkonium chloride, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, sorbic acid, etc.), etc.

[0040] Suppositories are manufactured by using an active ingredient as oily or water a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. As an oily basis used in the case of manufacture of this constituent, the glyceride [an example, cacao butter, and Witepsol (the Huels bitter taste chain gesellschaft company make, Germany)] of a higher fatty acid, middle-class fatty-acid triglyceride [an example and migriol (the Huels bitter taste chain gesellschaft company make, Germany)], vegetable oil (an example, sesame oil, soybean oil, cotton seed oil, etc.), etc. are mentioned, for example. As an aquosity basis, polyethylene glycols, propylene glycol, etc. are mentioned, for example. Moreover, as an aquosity gel basis, natural gums, a cellulosic, a vinyl polymer, an acrylic-acid polymer, etc. are mentioned, for example.

[0041] Especially the administration gestalt of \*\* of this invention is not limited, but insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor should just be together put at the time of administration. Administration of the single pharmaceutical preparation obtained as such an administration gestalt by, for example, pharmaceutical-preparation-izing 1 insulin-resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor to coincidence, 2) Coincidence administration by the same route of administration of two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing separately insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor, 3) Administration which sets the time difference in the same route of administration of two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing separately insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor, 4) Coincidence administration by the route of administration from which two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing separately insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor differs, 5) Administration which sets the time difference in the route of administration from which two sorts of pharmaceutical preparation obtained by pharmaceutical-preparation-izing separately insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor differs (For example, administration in the sequence of insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor or administration by the reverse order) etc. -- it is mentioned. Especially, the above 2 or 3 is desirable. It is desirable to make separately insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor into oral agents, such as a tablet, to set this oral agent and to still more specifically prescribe coincidence or time difference for the patient.

[0042] The toxicity of \*\* of this invention is also low, and it is used for insurance taking-orally-wise or parenterally to mammals (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, a horse, Buta, ape, etc.). The dose of \*\* of this invention can be suitably chosen with the combination of the age for [ for administration ] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. that what is necessary is just to apply to the dose of each drugs. The dose of insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor can be suitably chosen on the basis of the dosage used on clinical. For example, when medicating with insulin resistance improvement medicine an adult patient (weight of 50kg) (for example, patient suffered from an inflammatory disease), the dose per day is 0.1–500mg, and can usually prescribe preferably 0.01–1000mg of this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st. When especially using pioglitazone hydrochloride as an insulin resistance improvement medicine, 7.5–60mg of doses per day of pioglitazone hydrochloride is usually 15–45mg preferably. Moreover, when using troglitazone as an insulin resistance improvement medicine, 100–1000mg of doses per day of troglitazone is usually 200–600mg preferably. When using ROSHIGURITAZON (or the maleate) as an insulin resistance improvement medicine, 1–12mg of doses per day of ROSHIGURITAZON is usually 2–8mg preferably. When medicating with a HMG-CoA reductase inhibitor an adult patient (weight of 50kg) (for example, patient suffered from an inflammatory disease), the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–100mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.5–50mg. When especially using auction bus TACHIN sodium as a HMG-CoA reductase inhibitor, 0.01–1mg of doses per day of auction bus TACHIN sodium is usually 0.05–0.5mg preferably. Moreover, when using pravastatin sodium as a HMG-CoA reductase inhibitor, 1–100mg of doses per day of pravastatin sodium is usually 5–50mg preferably. When using simvastatin as a HMG-CoA reductase inhibitor, 0.5–50mg of doses per day of simvastatin is usually 1–20mg preferably. When using fluvastatin sodium as a HMG-CoA reductase inhibitor, 5–200mg of doses per day of fluvastatin sodium is usually 10–100mg preferably.

[0043] In \*\* of this invention, the compounding ratio of insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA

reductase inhibitor can be suitably chosen with the combination of the age for [ for administration ] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. for example, the insulin resistance improvement medicine 1 weight section -- receiving -- a HMG-CoA reductase inhibitor -- usually -- 0.005 - 200 weight section extent -- what is necessary is just to use a 0.01-0.2 weight section grade preferably

[0044] \*\* of this invention has the reinforced TNF-alpha depressant action compared with independent administration of insulin resistance improvement medicine or a HMG-CoA reductase inhibitor. Furthermore, such an operation can be reduced, when the amount of the drugs used can be reduced and these drugs have the operation which is not desirable compared with the time of independent use of each drugs by using combining insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor.

[0045] In \*\* of this invention, the drugs for concomitant use which do not have a bad influence on insulin resistance improvement medicine or a HMG-CoA reductase inhibitor can be used. As such drugs for concomitant use, "diabetic medicine (except for insulin resistance improvement medicine)", a "diabetic-complications remedy", "antiadipositacs", a "hypertension remedy", "a hyperlipidemia remedy (except for a HMG-CoA reductase inhibitor)", a "diuretic", etc. are mentioned, for example.

[0046] As the above "diabetic medicine (except for insulin resistance improvement medicine)", an insulin, the insulin secretagogue, biguanide, alpha-glucosidase inhibitors, etc. are mentioned, for example. Semisynthesis human insulin compounded in enzyme as the example, for example from the insulin extracted from the pancreas of animal insulin; Buta extracted from a cow and the pancreas of Buta that what is necessary is just the matter which has an insulin operation as an insulin; the human insulin compounded in gene engineering using Escherichia coli and yeast is mentioned. Moreover, insulin zinc which contains the zinc of 0.45 to 0.9(w/w) % as an insulin; the protamine insulin zinc manufactured from a zinc chloride, protamine sulfate, and an insulin is used. Furthermore, an insulin may be the fragmentation or derivatives (an example, INS-1, etc.). In addition, although various things, such as a fast-acting mold, fast-acting mold, and two phase mold, an intermediate type, and a self-sustaining mold, are overly contained in an insulin, these can be suitably chosen by a patient's symptoms.

[0047] Since it has the synergistic effect or the amount of the insulin used is reduced rather than the amount of [ at the time of insulin independent administration used ] when using combining \*\* of this invention, and an insulin, the danger of the blood vessel complication which is the evil of insulin abundant administration, and hypoglycemia induction is low.

[0048] As insulin secretagogue, a sulfonylurea agent is mentioned, for example. As an example of this sulfonylurea agent, they are tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, and acetohexamide, for example, Glyclopymamide and its ammonium salt, glibenclamide, gliclazide, 1-butyl-3-meta-NIRIRU urea, the carbutamide, GURIBORUNURIDO, glipizide, GURIKIDON, GURISOKISEPIDO, a GURIBU thiazole, glybzole, GURIHEKISAMIDO, glynidine, GURIPINAMIDO, FEMBUTAMIDO, torr SHIKURAMIDO, glimepiride, etc. are mentioned. Besides the above, they are nateglinide (nateglinide, AY-4166) and MICHIGURINIDO [(mitiglinide) and (2S)-2-benzyl-3-(cis--hexahydro-2-iso INDORI nil carbonyl) calcium propionate as insulin secretagogue, for example. 2 hydrate (KAD-1229)], REPAGURINIDO (repaglinide), etc. are mentioned.

[0049] As biguanide, phenetylbiguanide, the metformin, the buformin, etc. are mentioned, for example. As alpha-glucosidase inhibitors, acarbose, voglibose, a MIGURI toll, EMIGURITETO (Emiglitate), etc. are mentioned, for example. except for the above -- as "diabetic medicine (except for insulin resistance improvement medicine)" -- for example, an ERUGO set (ergoset) and a plum cotton linter -- the id (pramlintide), leptin, BAY-27-9955, T-1095, etc. are mentioned.

[0050] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with "diabetic medicine (except for insulin resistance improvement medicine)", the dose per day can usually prescribe preferably 0.1-2500mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.5-1000mg. the case where an adult patient (weight of 50kg) is medicated with an insulin (a medicine is usually prescribed for the patient as injections) -- the dose per day -- usually -- 100U (unit) from 10 -- \*\* Li and this amount can be preferably prescribed for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 10 to 80U (unit). When medicating an adult patient (weight of 50kg) with the insulin secretagogue, the dose per day can usually prescribe preferably 0.1-1000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 1-100mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with biguanide, the dose per day can usually prescribe preferably 10-2500mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 100-1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with alpha-glucosidase inhibitors, the dose per day can usually prescribe preferably 0.1-400mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.6-300mg.

[0051] As the above "a diabetic-complications remedy", aldose reductase inhibitor, GURIKESHON inhibitor, proteinkinase C inhibitor, etc. are mentioned, for example. As an aldose reductase inhibitor For example, TORURE stat; Epalrestat; 3, 4-dihydro - 2, 8-diisopropyl-3-thioxo-2H-1, 4-benzoxazine-4-acetic acid; IMIRE stat; ZENARE stat; the 6-fluoro -2, 3-dihydro - 2', 5'-dioxo-spiro [4H-1-benzopyran -4, 4'-imidazolidine]-2-carboxamide (SNK-860); ZOPORURE stat; SORUBINIRU; and 1-[(3-BUROMO-2-benzofuranyl) sulfonyl]-2, 4-

# BEST AVAILABLE COPY

imidazolidine dione (M-16209);CT-112;NZ-314;ARI-509 etc. are mentioned. As GURIKESHON inhibitor, PIMAGEJIN (pimagedine) etc. is mentioned, for example. As proteinkinase C inhibitor, NGF, LY-333531, etc. are mentioned, for example. Besides the above, alprostadil, tiapride hydrochloride, cilostazol, mexiletine hydrochloride, ethyl icosapentate, MEMANCHIN (memantine), PIMAGE drine compounds (pimagedline;ALT -711), etc. are mentioned as a "diabetic-complications remedy", for example.

[0052] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with a "diabetic-complications remedy", the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–2000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with aldose reductase inhibitor, the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 1–1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with GURIKESHON inhibitor, the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 1–2000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with proteinkinase C inhibitor, the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–100mg.

[0053] As the above "antiadipositacs", lipase inhibitor, the anorectic, etc. are mentioned, for example. As lipase inhibitor, the Orly stat etc. is mentioned, for example. As anorectic, DEKUSUFENFURAMIN, fluoxetine, a SHIBUTO lamin, Bahia Min, etc. are mentioned, for example.

[0054] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with "antiadipositacs", the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–1000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with lipase inhibitor, the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with the anorectic, the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–1000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–500mg.

[0055] As the above "a hypertension remedy", angiotensin conversion enzyme inhibitor, a calcium antagonist, potassium channel opening medicine, etc. are mentioned, for example. As angiotensin conversion enzyme inhibitor, captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, RIJINO prill, IMIDA prill, benazepril, cellona prill, cilazapril, ENARAPURIRATO, fosinopril, MOBERUTO prill, PERINDO prill, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, manidipine, etc. are mentioned, for example. As a calcium antagonist, nifedipine, amlodipine, EHONIJIPIN, nicardipine, etc. are mentioned, for example. As a potassium channel opening medicine, REBUKUROMAKARIMU, L-27152, AL0671, NIP-121, etc. are mentioned, for example.

[0056] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with a "hypertension remedy", the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.01–1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with angiotensin conversion enzyme inhibitor, the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–500mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.1–100mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with a calcium antagonist, the dose per day can usually prescribe preferably 0.1–500mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 1–200mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with potassium channel opening medicine, the dose per day can usually prescribe \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.01–1000mg.

[0057] As the above "a hyperlipidemia remedy (except for a HMG-CoA reductase inhibitor)", a FIBURATO system compound etc. is mentioned, for example. As a FIBURATO system compound, bezafibrate, BEKUROBURATO, BINIFIBURATO, SHIPUROFIBURATO, clinofibrate, clofibrate, a clo fibrin acid, ETOFIBURATO, fenofibrate, gemfibrozil, NIKOFIBURATO, pilus FIBURATO, RONIFIBURATO, SIMM FIBURATO, TEOFIBURATO, etc. are mentioned, for example.

[0058] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with "a hyperlipidemia remedy (except for a HMG-CoA reductase inhibitor)", the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–3000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 1–2000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with a FIBURATO system compound, the dose per day can usually prescribe preferably 1–2000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 10–1500mg.

[0059] As the above "a diuretic", xanthine derivative pharmaceutical preparation, CHIAJIDO system pharmaceutical preparation, anti-aldosterone pharmaceutical preparation, a carbonic anhydrase inhibitor, chlorobenzene sulfonamide system pharmaceutical preparation, etc. are mentioned, for example. As xanthine derivative pharmaceutical preparation, theobromine and sodium salicylate, a salicylic-acid calcium theobromine, etc. are mentioned, for example. As CHIAJIDO system pharmaceutical preparation, the ethiazide, the cyclopenthiazide, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide, the hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutiazide, the polythiazide, methyclothiazide, etc. are mentioned, for example. As anti-aldosterone pharmaceutical preparation, spironolactone, triamterene, etc. are mentioned, for example. As a carbonic anhydrase inhibitor, acetazolamide etc. is mentioned, for example. As chlorobenzene sulfonamide system pharmaceutical preparation, chlortalidone, mefruside, indapamide, etc. are mentioned, for example. Besides the

above, azosemido, isosorbide, ethacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide, etc. are mentioned as a "diuretic", for example.

[0060] For example, when medicating an adult patient (weight of 50kg) with a "diuretic", the dose per day can usually prescribe preferably 0.01mg – 100g of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.05mg – 10g. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with xanthine derivative pharmaceutical preparation, the dose per day can usually prescribe preferably 0.1–100g of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.5–10g. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with CHIAJIDO system pharmaceutical preparation, the dose per day can usually prescribe preferably 0.01–2000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 0.05–500mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with anti-aldosterone pharmaceutical preparation, the dose per day can usually prescribe preferably 1–2000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 10–1000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with a carbonic anhydrase inhibitor, the dose per day can usually prescribe preferably 10–5000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 50–2000mg. When medicating an adult patient (weight of 50kg) with chlorobenzene sulfonamide system pharmaceutical preparation, the dose per day can usually prescribe preferably 1–2000mg of \*\* Li and this amount for the patient in 1 thru/or several steps on the 1st by 10–1000mg.

[0061] The above mentioned drugs for concomitant use may be used combining two or more sorts of arbitration. as a concrete combination in the case of using combining two sorts of drugs for concomitant use -- for example -- " -- the insulin secretagogue and biguanide -- put together -- " -- " -- the insulin secretagogue and alpha-glucosidase inhibitors -- put together -- " -- "insulin and biguanide -- put together -- " -- the combination of "insulin and alpha-glucosidase inhibitors etc. is mentioned.

[0062] Especially the administration gestalt of \*\* of this invention and the drugs for concomitant use is not limited, but these should just be together put at the time of administration. The compounding ratio of \*\* of this invention and the drugs for concomitant use can be suitably chosen with the age for [ for administration ] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, etc. For example, \*\*\*\*\* for the 0.0001 – 10000 weight sections is good in the drugs for concomitant use to the \*\* 1 weight section of this invention.

[0063] The TNF-alpha depressor effect of \*\* of this invention is evaluated by measuring the amount of TNF-alpha in plasma using the KKAY mouse which are for example, hereditary obesity and a diabetes-mellitus model. That is, a mouse is slaughtered after medicating with insulin resistance improvement medicine and a HMG-CoA reductase inhibitor the KKAY mouse which are hereditary obesity and a diabetes-mellitus model, and blood is extracted. Centrifugal separation of the extracted blood is carried out, and the quantum of TNF-alpha in plasma is carried out with the enzyme immunoassay based on the biotin-streptoavidin method.

[0064]

[Embodiment of the Invention] Although the example of reference and an example are hung up over below and this invention is explained to it still more concretely, these do not limit this invention.

[Example] Example of reference 1 pioglitazone hydrochloride 2479.5 g ( as pioglitazone 2250g), lactose 13930.5 g and carboxymethyl-cellulose calcium (carmellose calcium) 540g are put into a fluidized-bed-granulation dryer (Powrex make), preheating mixing is carried out, and it is hydroxypropylcellulose. Water solution which dissolved 450g The spray of the 7500g was carried out and the end of granulation was obtained. The end of granulation it is obtained The cutter mill (made in the Showa chemical machinery machining place) was made into through and the end of a particle size regulation for 16820g. The end of a particle size regulation it is obtained 16530g and carmellose calcium 513g and magnesium stearate 57g is made into the end of mixing using a tumbler mixer (made in the Showa chemical machinery machining place), and it is after [ this ] mixing. 16800g is tableted with a tabletting machine (made in the Kikusui factory), and it is pioglitazone per one lock. Tablet of the following presentation contained 15mg 140,000 locks were obtained.

錠剤 1錠あたりの組成 (単位: mg) :

1) 塩酸ピオグリタゾン	1 6 . 5 3
2) 乳糖	9 2 . 8 7
3) カルメロースカルシウム	7 . 2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3 . 0
5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4
計	1 2 0 . 0

[0065] It is pioglitazone per one lock like the example 1 of example of reference 2 reference. Tablet of the following presentation contained 30mg 140,000 locks were obtained.

# BEST AVAILABLE COPY

錠剤1錠あたりの組成（単位：mg）：

1) 塩酸ピオグリタゾン	33.06
2) 乳糖	76.34
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

[0066] It is pioglitazone per one lock like the example 2 of example of reference 3 reference. Tablet of the following presentation contained 45mg 140,000 locks were obtained.

錠剤1錠あたりの組成（単位：mg）：

1) 塩酸ピオグリタゾン	49.59
2) 乳糖	114.51
3) カルメロースカルシウム	10.8
4) ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
5) ステアリン酸マグネシウム	0.6
計	180.0

[0067] If the amount of TNF-alpha in this patient's plasma is measured to the disease person of example 1 inflammatory disease after medicating coincidence with 15mg lock of pioglitazone hydrochloride, and a pravastatin sodium 5mg lock, to him, the amount of TNF-alpha will decrease as compared with administration before.

[0068]

[Effect of the Invention] The TNF-alpha inhibitor of this invention is useful as prevention / therapy agents, such as the disease in which it has the outstanding TNF-alpha depressant action, and TNF-alpha participates, for example, an inflammatory disease etc.

[Translation done.]

# BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-294537

(P 2 0 0 1 - 2 9 4 5 3 7 A)

(43) 公開日 平成13年10月23日 (2001. 10. 23)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	マークド (参考)
A61K 45/06		A61K 45/06	4C055
31/22		31/22	4C063
31/351		31/351	4C069
31/40		31/40	4C084
31/4045		31/4045	4C086

審査請求 未請求 請求項の数18 ○ L (全15頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-33804 (P 2001-33804)
(22) 出願日	平成13年2月9日 (2001. 2. 9)
(31) 優先権主張番号	特願2000-38265 (P 2000-38265)
(32) 優先日	平成12年2月10日 (2000. 2. 10)
(33) 優先権主張国	日本 (JP)

(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72) 発明者	杉山 泰雄 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号
(72) 発明者	小高 裕之 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地の12
(72) 発明者	成尾 憲一 兵庫県三田市南が丘1丁目1番2号
(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】併用医薬

(57) 【要約】

【課題】インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを組み合わせてなり、TNF- $\alpha$ が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用なTNF- $\alpha$ 抑制剤を提供する。

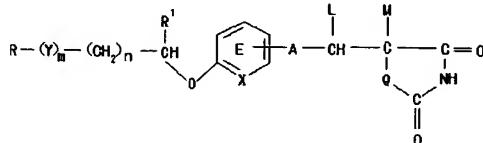
【解決手段】インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを組み合わせてなるTNF- $\alpha$ 抑制剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬とを組み合わせてなるTNF- $\alpha$ 抑制剤。

【請求項2】インスリン抵抗性改善薬が式【I】

【化1】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR<sup>3</sup>-（ただしR<sup>3</sup>は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR'と結合して環を形成していてよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてよい。〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の剤。

【請求項3】式【I】で表される化合物がピオグリタゾンである請求項2記載の剤。

【請求項4】式【I】で表される化合物がロシグリタゾンである請求項2記載の剤。

【請求項5】HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬がスタチン系化合物である請求項1記載の剤。

【請求項6】HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬が、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはその塩である請求項1記載の剤。

【請求項7】HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬が、アトルバスタチンまたはその塩である請求項1記載の剤。

【請求項8】ピオグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

【請求項9】ピオグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

【請求項10】ピオグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

【請求項11】ロシグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

【請求項12】ロシグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

の剤。

【請求項13】ロシグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる請求項1記載の剤。

【請求項14】炎症性疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項15】炎症性疾患が慢性関節リウマチである請求項14記載の剤。

【請求項16】炎症性疾患が炎症性腸疾患である請求項14記載の剤。

【請求項17】哺乳動物に有効量のインスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬とを投与することを特徴とする炎症性疾患の治療方法。

【請求項18】HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬と組み合わせて用いられる炎症性疾患治療剤製造のためのインスリン抵抗性改善薬の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬とを組み合わせてなり、TNF- $\alpha$ が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用なTNF- $\alpha$ 抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】TNF（腫瘍壊死因子）- $\alpha$ は、各種疾患において重要な役を果たしていると考えられている。例えば炎症性疾患である慢性関節リウマチにおいては、TNF- $\alpha$ の産生が亢進し、これが関節組織の破壊をもたらすと考えられている。インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬との組み合わせについて

は、以下のような報告がなされている。

1) 特開平9-71540 (EP-A-753298)には、動脈硬化および/または黄色腫の予防および/または治療のための、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善物質の1種または2種以上との使用が記載されている。

2) 特開平9-67271 (EP-A-749751)には、インスリン感受性増強剤と、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、

スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブリート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬が記載されている。

しかしながら、上記のいずれの文献も、TNF- $\alpha$ 抑制効果について記載ないし示唆するものではない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】TNF- $\alpha$ が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有するTNF- $\alpha$ 抑制剤の開発が切望され

ている。

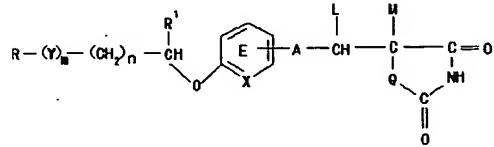
## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、

(1) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを組み合わせてなるTNF- $\alpha$ 抑制剤；

## (2) インスリン抵抗性改善薬が式[I]

## 【化2】



(式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR'-（ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有してもよい。該置換基はR'と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。）で表される化合物またはその塩である前記(1)記載の剤；

(3) 式[I]で表される化合物がビオグリタゾンである前記(2)記載の剤；

(4) 式[I]で表される化合物がロシグリタゾンである前記(2)記載の剤；

(5) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬がスタチン系化合物である前記(1)記載の剤；

(6) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬が、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはその塩である前記(1)記載の剤；

(7) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬が、アトルバスタチンまたはその塩である前記(1)記載の剤；

(8) ビオグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(9) ビオグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(10) ビオグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(11) ロシグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(12) ロシグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(13) ロシグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせてなる前記(1)記載の剤；

(14) 炎症性疾患の予防・治療剤である前記(1)記載の剤；

(15) 炎症性疾患が慢性関節リウマチである前記(1)記載の剤；

(16) 炎症性疾患が炎症性腸疾患である前記(1)記載の剤；

10 (17) 哺乳動物に有効量のインスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを投与することを特徴とする炎症性疾患の治療方法；

(18) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬と組み合わせて用いられる炎症性疾患治療剤製造のためのインスリン抵抗性改善薬の使用；などに関する。

【0005】本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であって、その具体例としては、例えばチアソリジンジオンまたはオキ

20 サゾリジンジオン骨格を有する化合物、好ましくは前記した式[I]で表される化合物またはその塩が挙げられる。

【0006】式[I]中、Rで示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは1～14である。脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～8の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化

30 水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基等）；例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、

40 2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2～8の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基等）が挙げられる。脂環族炭化水素基としては、炭素数3～7の脂環族

50 炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、

例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど炭素数3～7の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）および1-シクロペンテニル、2-シクロベンテニル、3-シクロベンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5～7の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

【0007】脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数4～9の脂環族-脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、2-シクロベンテニルメチル、3-シクロベンテニルメチル、シクロヘキシリメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシリエチル、シクロヘキシリプロピル、シクロヘブチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基（例、アラルキル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェニチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7～9のフェニルアルキル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなど炭素数11～13のナフチルアルキルなどが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル（ $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル）などが挙げられる。

【0008】式[I]中、Rで示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の複素環基または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのような5～7員の複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-チアソリル、イソチアソリル、イソオキサソリル、2-チア

ソリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサソリル、4-オキサソリル、5-オキサソリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ビロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、1H-ビロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基は、好ましくはピリジル、オキサソリルまたはチアソリル基である。

【0009】式[I]中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な任意の位置に1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。

【0010】脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシリ、イソヘキシリ、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシリ、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、

キシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0011】脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ

[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。アリール基の好適な例としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。

【0012】芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピ

10

20

30

40

50

リダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルなどの芳香族複合複素環基などが挙げられる。

【0013】非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピベリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えばC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、芳香族基、複素環基またはC<sub>1-10</sub>アシル基を、1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。

【0014】置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数1～13のアシル基、例えば炭素数1～10のアルカノイル基、炭素数3～10のアルケノイル基、炭素数4～10のシクロアルカノイル基、炭素数4～10のシクロアルケノイル基、炭素数6～12の芳香族カルボニル基等が挙げられる。炭素数1～10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。炭素数3～10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。炭素数4～10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。炭素数4～10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。炭素数6～12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、例えば炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

【0015】置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアル

9  
コキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロベンチルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェニチルオキシなど)等が挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)等が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリールオキシ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)等が挙げられる。置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

【0016】置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリールチオ基などが挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロベンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル(allyl)チオ、クロチルチオ、

2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロベンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェニチルチオなど)等が挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)等が挙げられる。置換されたアリールチオ基としては、例えば4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。

【0017】エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8～10のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。Rで示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数6～14のアリール基であり、さらに好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

【0018】式[I]中、Rで示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基、芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど)、非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ビペラジノなど)、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、N-モノ-C

11, アルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、炭素数2~8のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど）、アミジノ基、炭素数2~8のアシル基（例、炭素数2~8のアルカノイル基など）、カルバモイル基、N-モノ-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数2~5のアルケニルオキシ基、炭素数3~7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7~9のアラルキルオキシ基、炭素数6~14のアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数7~9のアラルキルチオ基、炭素数6~14のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。式[I]中、Rは、好ましくは置換されていてよい複素環基である。Rは、さらに好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

【0019】式[I]中、Yは、-CO-, -CH(OH)-または-NR<sup>3</sup>-（ただしR<sup>3</sup>は置換されていてよいアルキル基を示す。）を示すが、-CH(OH)-または-NR<sup>3</sup>-が好ましい。ここにおいて、R<sup>3</sup>で示される置換されていてよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1~4のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。また、置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1~4のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど）、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1~4のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）などが挙げられる。mは、0または1を示すが、好ましくは0である。nは、0, 1または2を示すが、好ましくは0または1である。Xは、CHまたはNを示すが、好ましくはCHである。

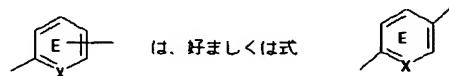
【0020】式[I]中、Aは、結合手または炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基を示す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-などの飽和のもの、例えば-CH=CH-、-C(CH<sub>3</sub>)=CH-、-CH=CH-CH-CH<sub>2</sub>-、-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH-CH<sub>2</sub>-、

10

-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH-などの不飽和のものが挙げられる。Aは、好ましくは結合手または炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。Aは、さらに好ましくは結合手または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-である。R<sup>1</sup>で示されるアルキル基としては、前記したR<sup>3</sup>におけるアルキル基と同様のものが用いられる。R<sup>1</sup>は、好ましくは水素原子である。

【0021】式[I]中、部分構造式

【化3】

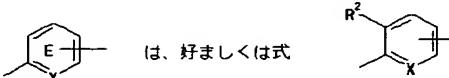


20

【式中、各記号は前記と同意義を示す。】を示す。また、環Eは、置換可能な任意の位置に、さらに1ないし4個の置換基を有していてよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてよいアシル基、ニトロ基および置換されていてよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。

【0022】環E、すなわち部分構造式

【化4】



30

【式中、R<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基、置換されていてよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてよいアシル基、ニトロ基または置換されていてよいアミノ基を示す。】を示す。R<sup>2</sup>で示されるアルキル基、置換されていてよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてよいアシル基、および置換されていてよいアミノ基としては、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。R<sup>2</sup>は、好ましくは水素原子、置換されていてよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。

40

R<sup>2</sup>は、さらに好ましくは水素原子または置換されていてよいヒドロキシル基であり、特に好ましくは水素原子または炭素数1~4のアルコキシ基である。

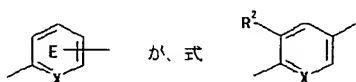
【0023】式[I]中、LおよびMは、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、好ましくは水素原子である。ここで、LとMが互いに結合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン環の5位の二重結合に関し、(E)体および(Z)体が存在する。また、LおよびMがそれぞれ水素原子を示す化合物には、アゾリジンジオン環の5位の不斉炭素による(R)一体およ

50

び(S) 一体の光学異性体が存在し、該化合物は、これら(R) 一体および(S) 一体の光学活性体およびラセミ体を含む。

【0024】式[I]で表される化合物の好ましい例としては、例えば、RがC<sub>1-3</sub>アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがC H；Aが結合手または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-；R'が水素原子；環Eすなわち部分構造式

【化5】



かつR'が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基；LおよびMが水素原子である化合物が挙げられる。

【0025】式[I]で表される化合物の好適な例としては、例えば5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名：ピオグリタゾン)；5-[4-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名：トログリタゾン)；5-[4-[(2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名：ロシグリタゾン)；5-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンなどが挙げられる。

【0026】式[I]で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどの塩が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、

オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0027】式[I]で表される化合物またはその塩は、好ましくはピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはそれらの塩であり、さらに好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

10 【0028】式[I]で表される化合物またはその塩は、例えば特開昭55-22636(EP-A 8203)、特開昭60-208980(EP-A 155845)、特開昭61-286376(EP-A 208420)、特開昭61-85372(EP-A 177353)、特開昭61-267580(EP-A 193256)、特開平5-86057(WO 92/18501)、特開平7-82269(EP-A 605228)、特開平7-101945(EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710620等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0029】本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬としては、上記した以外に、さらに例えば(±)-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾリル-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン(JTT-501)またはその塩；5-[3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名：エングリタゾン)またはその塩(好ましくはナトリウム塩)；5-

30 【4-[(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名：ダルグリタゾン/CP-86325)またはその塩(好ましくはナトリウム塩)；5-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(CP-92768)またはその塩；5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン(AY-31637)またはその塩；4-[(2-ナフタレニル)メチル]-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド(AY-30711)またはその塩；5-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(MC C-555)またはその塩；(±)-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(AHG-255)またはその塩；4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イ

ル) エチニル] 安息香酸 (LGD 1069) またはその塩; 6-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロプロピル] ニコチン酸 (LGD 10026)  
8) またはその塩; 1, 4-ビス [4-[ (3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] -2-ブテン (YM-440) またはその塩; CS-011; デキクスリポタム (dexlipotam); GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901; FK-614; KRP-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261; KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC-3255; L-746449; L-767827; L-783281なども挙げられる。これらの化合物の塩としては、前記した式 [I] で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

【0030】インスリン抵抗性改善薬は、好ましくはビオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、または(±)-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル] イソオキサゾリジン-3, 5-ジオンであり、特に好ましくは塩酸ビオグリタゾンである。本発明において用いられるインスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

【0031】本発明に用いられるHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬は、コレステロール生合成律速段階の酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリルコエンザイムA還元酵素 (HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素) を阻害する薬剤であって、例えばスタチン系化合物などが挙げられる。その具体例としては、例えばセリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩などが挙げられる。ここで、塩としては、前記した式 [I] で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬は、好ましくはセリバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンまたはそれらの塩などである。本発明において用いられるHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

【0032】本発明の剤において、好ましい組み合わせの例としては、例えば

- 1) ピオグリタゾンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩) とセリバスタチンまたはその塩 (好ましくはナトリウム塩) との組み合わせ;
- 2) ピオグリタゾンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩) とプラバスタチンまたはその塩 (好ましくはナトリウム塩) との組み合わせ;
- 3) ピオグリタゾンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩)

とアトルバスタチンまたはその塩との組み合わせ;

- 4) ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩) とセリバスタチンまたはその塩 (好ましくはナトリウム塩) との組み合わせ;
- 5) ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩) とプラバスタチンまたはその塩 (好ましくはナトリウム塩) との組み合わせ;
- 6) ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩) とアトルバスタチンまたはその塩との組み合わせなどが挙げられる。

【0033】本発明において、TNF- $\alpha$ 抑制剤とは、生体組織 (例、骨格筋、単球、マクロファージ、好中球、纖維芽細胞、上皮細胞、アストロサイト等) において、TNF- $\alpha$ 産生量またはTNF- $\alpha$ 活性を低下させる薬剤を意味する。

【0034】本発明のTNF- $\alpha$ 抑制剤は、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対し、TNF- $\alpha$ が関与する疾患 (TNF- $\alpha$ により誘発される疾患) の予防および治療剤として用いられる。ここで、TNF- $\alpha$ が関与する疾患とは、TNF- $\alpha$ の存在により発症し、TNF- $\alpha$ の抑制効果を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えば炎症性疾患 (例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症; 慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、通風性関節炎、骨膜炎等の関節炎; 腰痛; 通風; 手術・外傷後の炎症; 腫脹の緩解; 神經痛; 咽頭炎; 膀胱炎; 肺炎; アトピー性皮膚炎; クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患; 骨膜炎; 炎症性眼疾患; 肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患等) 、循環器系疾患 (例、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、汎発生血管内凝固症候群等) 、喘息、アレルギー疾患、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリテマトーデス、クローン病、自己免疫性溶血性貧血、乾癬、神經変性疾患 (例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等) 、中枢神經障害 (例、脳出血および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、多発性硬化症等) 、毒血症 (例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群等) 、アジソン病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染症 (例、サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症) 、移植時の拒絶反応、透析低血圧、骨粗鬆症などが挙げられる。

【0035】本発明の剤は、活性成分であるインスリン抵抗性改善薬と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と自体公知の手段 [製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方 (例えば第13改正) に記載の手段等] に

したがって混合することによって製剤化されていてもよい。本発明の剤またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例、経鼻投与剤、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、腰坐剤等）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセル等）等の非経口剤が挙げられる。

【0036】以下に、経口剤および非経口剤の製造法について具体的に説明する。経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など）、結合剤（例、 $\alpha$ -化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレン glycol 6000など）などを添加して圧縮成形することにより製造される。また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。

【0037】さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマー-L、メタアクリル酸コポリマー-LD、メタアクリル酸コポリマー-S、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、水不溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-R S、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記コーティング剤とともに、ポリエチレン glycol 等の可塑剤、酸化

チタン、三二酸化鉄等の遮光剤を用いててもよい。

【0038】注射剤は、活性成分を分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレン glycol、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等）などと共に、水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油；プロピレン glycol、マクロゴール、トリカプリリン等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により、溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレン glycol、プロピレン glycol、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等）、緩衝化剤（例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、プロピレン glycol、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）等の添加物を用いてもよい。

【0039】外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤（例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれも pH 調節剤（例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢

酸、ソルビン酸など)などを含んでいてもよい。

【0040】坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸トリグリセライド〔例、ミグリオール類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0041】本発明の剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にインスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、インスリン抵抗性改善薬、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。なかでも、上記2)または3)が好ましい。さらに具体的には、インスリン抵抗性改善薬およびHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

【0042】本発明の剤は、毒性も低く、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。本発明の剤の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。インスリン抵抗性改善薬およびHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬の投与量は、臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。例えばインスリン抵抗性改善薬を成人患者(体重50kg)(例えば炎症性疾患に罹患している患者)に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~1000mg、好ましくは0.1~50

10 10mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。とりわけインスリン抵抗性改善薬として塩酸ピオグリタゾンを用いる場合、塩酸ピオグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常7.5~60mg、好ましくは15~45mgである。また、インスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾンを用いる場合、トログリタゾンの1日あたりの投与量は、通常100~1000mg、好ましくは200~600mgである。インスリン抵抗性改善薬としてロシグリタゾン(またはそのマレイン酸塩)を用いる場合、ロシグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常1~12mg、好ましくは2~8mgである。HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬を、成人患者(体重50kg)(例えば炎症性疾患に罹患している患者)に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~100mg、好ましくは0.5~50mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。とりわけHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としてセリバスタチンナトリウムを用いる場合、セリバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常0.01~1mg、好ましくは0.05~0.5mgである。また、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としてプラバスタチンナトリウムを用いる場合、プラバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常1~100mg、好ましくは5~50mgである。HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としてシンバスタチンを用いる場合、シンバスタチンの1日あたりの投与量は、通常0.5~50mg、好ましくは1~20mgである。HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としてフルバスタチンナトリウムを用いる場合、フルバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常5~200mg、好ましくは10~100mgである。

20 20 【0043】本発明の剤において、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン抵抗性改善薬1重量部に対し、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬を通常0.005~200重量部程度、好ましくは0.01~0.2重量部程度用いればよい。

30 30 【0044】本発明の剤は、インスリン抵抗性改善薬またはHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬の単独投与に比べて、増強されたTNF- $\alpha$ 抑制作用を有する。さらに、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬とを組み合わせて用いることにより、各薬剤の単独使用時と比べて、薬剤の使用量を低減することができ、これら薬剤が好ましくない作用を有する場合、このような作用を低減することができる。

40 40 【0045】本発明の剤において、インスリン抵抗性改善薬またはHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬に悪影響を及ぼさない併用用薬剤を用いることができる。このような併用用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬(インス

リン抵抗性改善薬を除く)」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬 (HMG-COA還元酵素阻害薬を除く)」、「利尿剤」などが挙げられる。

【0046】前記「糖尿病治療薬 (インスリン抵抗性改善薬を除く)」としては、例えばインスリン、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが挙げられる。インスリンとしては、インスリン作用を有する物質であればよく、その具体例としては、例えばウシ、ブタの臍から抽出された動物インスリン；ブタの臍から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。また、インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体 (例、INS-1など) であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

【0047】本発明の剤と、インスリンとを組み合わせて用いる場合、相乗効果を有し、あるいはインスリンの使用量がインスリン単独投与時の使用量よりも低減されるため、インスリン多量投与の弊害である血管合併症および低血糖誘発の危険性が低い。

【0048】インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えばナテグリニド (nateglinide, AY-4166)、ミチグリニド [(mitiglinide)、(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル) プロピオン酸カルシウム 2水和物 (KAD-1229)]、レパグリニド (repaglinide) などが挙げられる。

【0049】ビグアナイド剤としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ポグリボース、ミグリトール、エミグリテート (Emiglitate) などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬 (インスリン抵抗性改善薬を除く)」としては、

例えばエルゴセット (ergoset)、プラムリンタイド (pramlintide)、レブチン、BAY-27-9955、T-1095などが挙げられる。

【0050】例えば「糖尿病治療薬 (インスリン抵抗性改善薬を除く)」を、成人患者 (体重50kg) に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～250mg、好ましくは0.5～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。インスリンを、成人患者 (体重50kg) に投与 (通常は注射剤として投与) する場合、1日あたりの投与量は、通常10から100U (単位)、好ましくは10から80U (単位) であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。インスリン分泌促進薬を、成人患者 (体重50kg) に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～1000mg、好ましくは1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。ビグアナイド剤を、成人患者 (体重50kg) に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10～2500mg、好ましくは100～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を、成人患者 (体重50kg) に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～400mg、好ましくは0.6～300mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0051】前記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エバルレスタット；3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸；イミレスタット；ゼナレスタット；6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン] -2-カルボキサミド (SNK-860)；ゾボルレスタット；ソルビニル；および1-[ (3-ブロモ-2-ベンゾフラン) スルフォニル] -2,4-イミダゾリジンジオン (M-16209)；CT-112；NZ-314；ARI-509などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジン (pimagedine) などが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアピド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimedoline; ALT-711) などが挙げられる。

【0052】例えば「糖尿病合併症治療薬」を、成人患者 (体重50kg) に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～2000mgであり、この量を1日1

ないし数回に分けて投与することができる。アルドース還元酵素阻害薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。グリケーション阻害薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。プロテインキナーゼC阻害薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0053】前記「抗肥満薬」としては、例えばリバーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リバーゼ阻害薬としては、例えばオルリストなどが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばデクスフェンフラミン、フルオキセチン、シプロトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

【0054】例えば「抗肥満薬」を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。リバーゼ阻害薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。食欲抑制薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0055】前記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカブトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダズプリル、ベナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジビンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。

【0056】例えば「高血圧治療薬」を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～500mg、好ましくは0.1～100mgであり、この量を1

日1ないし数回に分けて投与することができる。カルシウム拮抗薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは1～200mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。カリウムチャンネル開口薬を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

10 【0057】前記「高脂血症治療薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬を除く）」としては、例えばフィブラート系化合物などが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、ベクロプラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなどが挙げられる。

20 【0058】例えば「高脂血症治療薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬を除く）」を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～3000mg、好ましくは1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。フィブラート系化合物を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0059】前記「利尿剤」としては、例えばキサンチン誘導体製剤、チアジド系製剤、抗アルドステロン製剤、炭酸脱水酵素阻害剤、クロルベシゼンスルホンアミド系製剤などが挙げられる。キサンチン誘導体製剤としては、例えばサリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミンなどが挙げられる。チアジド系製剤としては、例えばエチアジド、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジドなどが挙げられる。抗アルドステロン製剤としては、

40 例えばスピロノラクトン、トリアムテレンなどが挙げられる。炭酸脱水酵素阻害剤としては、例えばアセタゾラミドなどが挙げられる。クロルベンゼンスルホンアミド系製剤としては、例えばクロルタリドン、メフルシド、インダパミドなどが挙げられる。上記以外にも、「利尿剤」としては、例えばアゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

【0060】例えば「利尿剤」を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01mg～100g、好ましくは0.05mg～10g

であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。キサンチン誘導体製剤を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～100g、好ましくは0.5～10gであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。チアジド系製剤を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～2000mg、好ましくは0.05～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。抗アルドステロン製剤を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。炭酸脱水酵素阻害剤を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10～5000mg、好ましくは50～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。クロルベンゼンスルホンアミド系製剤を、成人患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0061】前記した併用用薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて用いてもよい。2種の併用用薬剤を組み合わせて用いる場合の具体的な組み合わせとしては、例えば「インスリン分泌促進薬とビグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリン分泌促進薬と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」、「インスリンとビグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリンと $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせなどが挙げられる。

【0062】本発明の剤および併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にこれらが組み合わされればよい。本発明の剤と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法等により適宜選択することができる。例えば、本発明の剤1重量部に対し、併用用薬剤を0.001～10000重量部用いればよい。

【0063】本発明の剤のTNF- $\alpha$ 抑制効果は、例えば遺伝性肥満・糖尿病モデルであるKKAyマウスを用いて、血漿中のTNF- $\alpha$ 量を測定することによって評価される。すなわち、遺伝性肥満・糖尿病モデルであるKKAyマウスに、インスリン抵抗性改善薬およびHMG-CoA還元酵素阻害薬を投与後、マウスを屠殺して、血液を採取する。採取した血液を遠心分離し、血漿中のTNF- $\alpha$ を、ビオチンーストレプトアビシン法に基づく酵素免疫測定法によって定量する。

#### 【0064】

【発明の実施の形態】以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】参考例1

10

20

30

40

50

塩酸ピオグリタゾン 2479.5g（ピオグリタゾンとして2250g）、乳糖 13930.5gおよびカルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）540gを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 450gを溶解した水溶液7500gをスプレーして、造粒末を得た。得られる造粒末16820gをカッターミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末とした。得られる整粒末16530gとカルメロースカルシウム 513gおよびステアリン酸マグネシウム 57gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末16800gを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、1錠あたりピオグリタゾンを15mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得た。

錠剤1錠あたりの組成（単位：mg）：

1) 塩酸ピオグリタゾン	16.53
2) 乳糖	92.87
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

#### 【0065】参考例2

参考例1と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを30mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得た。

錠剤1錠あたりの組成（単位：mg）：

1) 塩酸ピオグリタゾン	33.06
2) 乳糖	76.34
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

#### 【0066】参考例3

参考例2と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを45mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得た。

錠剤1錠あたりの組成（単位：mg）：

1) 塩酸ピオグリタゾン	49.59
2) 乳糖	114.51
3) カルメロースカルシウム	10.8
4) ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
5) ステアリン酸マグネシウム	0.6
計	180.0

#### 【0067】実施例1

炎症性疾患の罹患者に、塩酸ピオグリタゾン15mg錠とプラバスタチンナトリウム5mg錠とを同時に投与した後に、該患者の血漿中のTNF- $\alpha$ 量を測定すると、投与前と比較してTNF- $\alpha$ 量が減少する。

#### 【0068】

【発明の効果】本発明のTNF- $\alpha$ 抑制剤は、優れたTNF- $\alpha$ 抑制作用を有し、TNF- $\alpha$ が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード' (参考)
A 6 1 K	31/427	A 6 1 K	31/427
	31/4418		31/4418
	45/00		45/00
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
	1 0 1		1 0 1
	43/00		43/00
// C 0 7 D	207/34	C 0 7 D	207/34
	213/55		213/55
	417/12		417/12

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA03 BA05 BA06 CA03  
 CA06 CA16 CA33 CB01 CB02  
 DA08 DA13 DB14  
 4C063 AA01 BB08 CC62 DD12  
 4C069 AC05 AC06 BA08 BB02 BB12  
 BD02 BD06  
 4C084 AA19 AA20 ZC021 ZC202  
 ZC352  
 4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13  
 BC17 BC82 GA08 GA10 ZC02  
 4C206 AA01 AA02 DB03 DB56

**THIS PAGE LEFT BLANK**